

# Zum Aufbau von Anhydro-tetracyclinen

Muxfeldt, Hans

Veröffentlicht in:  
Abhandlungen der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 10, 1958, S.1-8



Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig

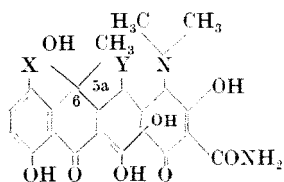
# Zum Aufbau von Anhydro-tetracyclinen

Von Hans Muxfeldt

Vorgelegt von Herrn H. H. Inhoffen

*Summary: The synthesis of 3-carboxymethyl-5-chloro-8.9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracene-1-one (XXIIIb), a key intermediate in the synthesis of anhydro-tetracyclines (IIa-c), is described. First the monomethylether XVIa of chloro-terranaaphthoic acid was built up in a five-step reaction sequence starting with 3-methoxy-acetophenone. The tetrahydro-anthracenone-carbonic acid XXIIc, giving the desired compound XXIIIb in an Arndt-Eistert chain prolongation, was produced by ring closure of the condensation product of sodium-triethyl-carboxy-succinic acid with the bromide of dimethyl-chloro-terranaaphthol (XIXb).*

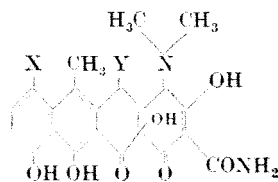
Die Antibiotica Tetracyclin (Ia) [2a], Terramycin (Oxy-tetracyclin, Ib) [2] und Aureomycin (Chlor-tetracyclin, Ic) [2] haben im Verlauf der vergangenen Jahre besonders in der Chemotherapie einer Anzahl von Infektionskrankheiten relativ große praktische Bedeutung erlangt. Sie sind daher auch nach ihrer Konstitutionsaufklärung [1, 2] Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen, die zu einem besseren Verständnis ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften geführt haben [3]. Dagegen ist bisher nichts über die Synthese dieser Antibiotica oder derjenigen ihrer Abbauprodukte, in denen das tetracyclische Ringsystem erhalten ist, bekanntgeworden. Abgesehen davon, daß die Stereochemie der Tetracycline nicht eindeutig geklärt ist, liegen die Schwierigkeiten einer Synthese vorwiegend in der extremen Säure- und Alkalilabilität dieser Verbindungen. Während durch Alkali das allen Tetracyclinen eigene System von fünf zueinander  $\beta$ -ständigen Carbonylgruppen an verschiedenen Stellen angegriffen werden kann [1, 2], erfolgt bei milder Säureeinwirkung lediglich Wasserabspaltung zwischen C5a und C6, wobei die Anhydro-tetracycline IIa-c entstehen [1, 2]. Anhydro-tetracyclin (IIa) und Anhydro-aureomycin (IIc) sind relativ säurestabile Verbindungen [2], dagegen wird Anhydro-terramycin (IIb) sehr leicht zu den in Ring A isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Apo-terramycininen (III) weiter abgebaut [1].



Ia: X=Y=H

Ib: X=H, Y=OH

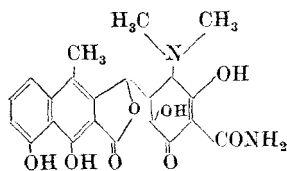
Ic: X=Cl, Y=H



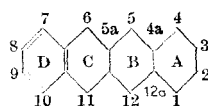
IIa: X=Y=H

IIb: X=H, Y=OH

IIc: X=Cl, Y=H

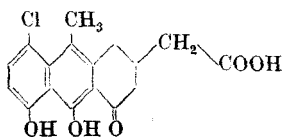


III

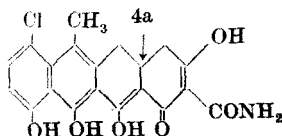


Nomenclatur [1]

Um Erfahrungen über den Aufbau des tetracyclischen Ringsystems und die Möglichkeiten zur Einführung der Substituenten sowie über die auftretenden stereochemischen Probleme zu sammeln, beschäftige ich mich seit einiger Zeit mit der Synthese von Verbindungen aus der Anhydro-aureomycin-Reihe. Für diese Untersuchungen benötigte ich als Schlüsselsubstanz das 3-Carboxymethylen-5-chlor-8.9-dihydroxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen-1-on (IV), dessen Synthese in der vorliegenden Mitteilung beschrieben wird. Durch die Überführung einer seiner



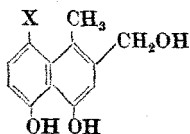
IV



V

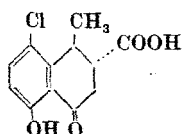
Antipoden in Desdimethylamino-desoxy-anhydro-aureomycin (V) [2] sollte es möglich sein, die für die weitere Synthese wichtige Entscheidung zu treffen, welcher der Antipoden von IV die dem Aureomycin (Ic) an C4a entsprechende Konfiguration zuzuordnen ist.

Derivate des beim reduktiven Alkaliabbau von Terramycin (Ib) entstehenden Terranaphthols (VIa) [1] schienen für den Aufbau von IV besonders geeignet. Da außerdem für synthetische und stereochemische Untersuchungen die Darstellung der beiden einheitlichen stereoisomeren 3-Carboxy-5-chlor-8-hydroxy-4-methyl-tetralone VIIb und VIIIb von Bedeutung war, habe ich mich zunächst

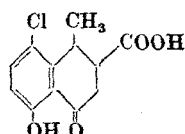


VIa: X=H

VIb: X=Cl



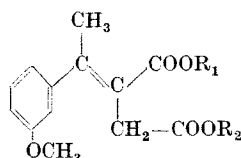
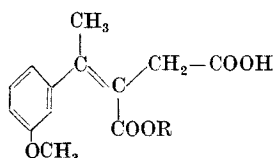
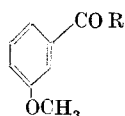
VIIb



VIIIb

mit deren Synthese beschäftigt, von der Annahme ausgehend, daß sie sich leicht in Derivate des Chlor-terranaphthols VIIb überführen lassen würden.

Die bei der *Stobbe*-Kondensation von 3-Methoxy-acetophenon (IXc) mit Bernsteinsäurediäthylester zu erwartenden cis-trans isomeren Halbester Xa und XIa sollten als Ausgangsmaterial für die Synthese der Tetralone VIIb und VIIb dienen. Ich hatte daher zunächst die beiden Halbester rein darzustellen und zu klären, welchem Isomeren die cis- und welchem die trans-Zimtsäure-Konfiguration Xa bzw. XIa zuzuordnen ist.



IXa: R=Cl

Xa: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>XIa: R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,IXb: R=CH(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

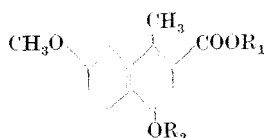
Xb: R=H

R<sub>2</sub>=HIXc: R=CH<sub>3</sub>XIb: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=HXIc: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Das für die *Stobbe*-Kondensation benötigte 3-Methoxy-acetophenon (IXc) ließ sich im größeren Maßstab am besten aus 3-Methoxy-benzoylchlorid (IXa) über den (3-Methoxy-benzoyl)-malonester (IXb) und dessen Umesterung und gleichzeitige Decarboxylierung mit Eisessig/Schwefelsäure gewinnen. Seine Kondensation mit Bernsteinsäure-diäthylester lieferte in 96-proz. Ausbeute das zunächst ölige Gemisch der beiden isomeren Halbester Xa und XIa, aus dem beim Verreiben mit Äther ein reines Isomeres vom Schmp. 111–112° auskristallisierte. Da sich dieses bei der Behandlung mit Natriumacetat und Acetanhydrid [4] nicht zu einem Naphthalinderivat cyclisieren ließ, sondern aus dem Reaktionsgemisch unverändert zurückgewonnen wurde, war anzunehmen, daß ihm die cis-Zimtsäure-Konfiguration Xa zuzuordnen sei, eine Vermutung, die durch die Darstellung des reinen Halbesters XIa und seine Cyclisierung zum 3-Carbäthoxy-1-acetoxy-6-methoxy-4-methyl-naphthalin (XIIa) später bestätigt wurde.

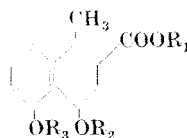
Da alle Versuche erfolglos blieben, das Isomere XIa nach Abtrennung des Halbesters Xa aus der Mutterlauge direkt zur Kristallisation zu bringen, mußte folgender Umweg für die Reindarstellung von XIa eingeschlagen werden: Bei alkalischer Verseifung des nach der Kristallisation von Xa hinterbleibenden öligen Rückstandes entstand ein teilweise kristallisiertes Reaktionsprodukt, das zur Hauptsache aus einer kristallinen Dicarbonsäure vom Schmp. 163 bis 164° bestand, der die Konstitution der Dicarbonsäure XIIb mit trans-Zimtsäure-Konfiguration zukommen sollte, da sie nicht identisch mit der Dicarbonsäure Xb (Schmp. 159–161°) war, die aus der Verseifung des Halbesters Xa resultierte. Zur Darstellung des Halbesters XIa aus der Dicarbonsäure XIIb wurde XIIb mit ges. äthanolischer Salzsäure in den öligen Diäthylester XIc übergeführt und dieser mit einem Äquivalent wäBrig-äthanolischer Barytlauge partiell verseift. Dabei schied sich die als Nebenprodukt entstehende Dicarbonsäure XIIb als schwer lösliches Bariumsalz aus, während das Bariumsalz des Halbesters XIa in Lösung blieb und sich somit gut von XIIb

und unverändertem Diäthylester XIc abtrennen ließ. Daß dem auch nach dieser Reinigungsoperation nicht kristallisierenden Halbester die trans-Zimtsäure-Konfiguration XIa zuzuordnen ist, geht eindeutig daraus hervor, daß er sich mit Natriumacetat und Acetanhydrid [4] zu einem Gemisch zweier Naphthalin-Derivate (XIIa und XIIIa) cyclisieren ließ. Nach alkalischer Verseifung des Cyclisierungsproduktes entstand in 81-proz. Ausbeute (bezogen auf den Halbester XIa) 3-Carboxy-6-methoxy-1-hydroxy-4-methyl-naphthalin (XIIb) vom Schmp. 216—217°. Das Rohprodukt von XIIb war durch geringe Mengen Terranaphthoesäure-monomethyläther (XIIIb) verunreinigt, der aber nicht in reiner Form isoliert werden konnte. Erst als die XIIIb enthaltende Fraktion mit Bromwasserstoffsäure entmethyliert wurde, ließ sich durch Chromatographie an saurem Kieselgel [5] reine Terranaphthoesäure (XIIIc) vom Schmp. 232—234° abtrennen. Wie das durch Alkalischemelze von Apoterramycin (III) und Terranaphthol (VIa) dargestellte Präparat zeigt sie eine schmutzig-grüne Farbreaktion mit Eisen-III-chlorid. Ihre UV-Absorptionskurve und der Schmp. ihres Mono-methyläther-methylesters (XIIId) stimmen mit den in der Literatur [1] angegebenen Daten überein.



XIIa:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = COCH_3$

XIIb:  $R_1 = R_2 = H$



XIIIa:  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_3 = CH_3$

$R_2 = COCH_3$

XIIIb:  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$

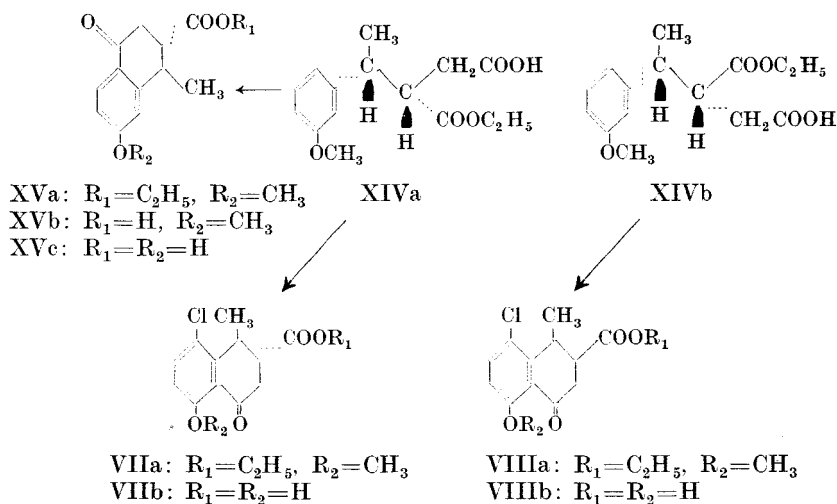
XIIIc:  $R_1 = R_2 = R_3 = H$

XIIId:  $R_1 = CH_3$

$R_2$  u.  $R_3 = H$  bzw.  $CH_3$

Nachdem die Zuordnung der Halbester Xa und XIa getroffen war, lagen die Voraussetzungen für einen sterisch eindeutigen Aufbau der isomeren 8-Hydroxy-tetralon-Derivate VIIb und VIIIb vor. Durch katalytische Hydrierung des Halbesters Xa wurde das einheitliche Diastereomere XIVa der  $\beta$ -Carbäthoxy- $\gamma$ -(3-methoxyphenyl)-valeriansäure vom Schmp. 69.5 bis 70.5° dargestellt. Seine Cyclisierung mit Polyphosphorsäure lieferte erwartungsgemäß nicht ein Derivat des 8-Methoxy-tetralons, sondern das des 6-Methoxy-tetralons XVa, dessen Konstitution sich eindeutig aus seinem UV- und IR-Absorptionsspektrum herleiten läßt. Die UV-Absorption von XVa ist ähnlich der des p-Hydroxy-acetophenons und deutlich verschieden von der des o-Hydroxy-acetophenons. Darüber hinaus liegt im IR-Spektrum die Absorptionsbande der CO-Valenzschwingung des Ketoncarbonyls sowohl in XVa als auch in dem daraus durch Entalkylierung dargestellten 6-Hydroxy-tetralon-Derivat XVc bei 5.96  $\mu$ . In Ergänzung dazu gibt XVc mit Eisen-III-chlorid, Titan-III-chlorid [6] und Kupferacetat keine Farbreaktionen.

Um den Ringschluß von XIVa zu einem 8-Methoxy-tetralon zu erzwingen, war also die für den Angriff der Cyclisierung bevorzugte p-Stellung zur Meth-

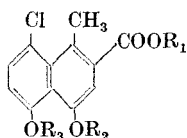


oxygruppe zu blockieren. Dies ließ sich erreichen, indem XIVa mit einem Mol Chlor umgesetzt wurde. Das Chlorierungsprodukt lieferte bei der Behandlung mit Polyphosphorsäure trans-3-Carbäthoxy-5-chlor-8-methoxy-4-methyl-tetralon (VIIa) vom Schmp. 88–89°, das sich mit Bromwasserstoff in guter Ausbeute zu VIIb (Schmp. 185–186°) entalkylieren ließ. Die Konstitution dieser Verbindungen ließ sich wiederum eindeutig herleiten aus einem Vergleich ihrer UV-Absorptionsspektren mit denen von o- und p-Hydroxy-acetophenon und der Tatsache, daß im IR-Spektrum von VIIb die Absorptionsbande der CO-Valenzschwingung des Ketoncarbonyls gegenüber der entsprechenden Bande von VIIa wegen der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung um 0.13  $\mu$  zu längeren Wellenlängen verschoben ist. Darüber hinaus gibt VIIb intensive Farbreaktionen mit Eisen-III-chlorid (violett), Titan-III-chlorid (tiefgrün) und Kupferacetat (gelbgrün).

Bei der Darstellung des cis-3-Carboxy-5-chlor-8-hydroxy-4-methyl-tetralons (VIIb) konnte genau wie bei der seines Isomeren VIIa verfahren werden. Die Hydrierung des Halbesters XIVa lieferte in hoher Ausbeute das gut kristallisierende Diastereomere XIVb der  $\beta$ -Carbäthoxy- $\gamma$ -(3-methoxyphenyl)-valeriansäure, dessen Schmp. von 94–95° sich beim Umkristallisieren nicht mehr änderte, ein Beweis dafür, daß der in die Hydrierung eingesetzte Halbester XIVa, obgleich er nicht kristallisierte, rein war. Bei der Chlorierung und anschließenden Cyclisierung von XIVb entstand das cis-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (VIIa) vom Schmp. 125 bis 126°, dessen Entalkylierung mit Bromwasserstoffsäure zum cis-3-Carboxy-4-methyl-5-chlor-8-hydroxy-tetralon (VIIb, Schmp. 197–198°) führte.

Die Dehydrierung der Tetralone VIIa und VIIb gelang am besten durch Bromierung und anschließende HBr-Abspaltung mit wäßrig-methanolischer Natronlauge. Aus beiden Isomeren ließ sich so in 78-proz. Ausbeute Chlor-

terrannaphthoesäure-monomethyläther (XVIa) vom Schmp. 211–212° gewinnen, der bei Behandlung mit siedender Jodwasserstoffsäure Terrannaphthoesäure (XIIIc) lieferte. Auch das so dargestellte Präparat stimmt in allen Eigenschaften mit dem aus Terramycin erhaltenen Abbauprodukt [1] überein. Durch Reduktion von XIIIc mit Lithiumalanat ließ sich der Alkohol VIa darstellen, der ebenfalls identisch mit Terrannaphthol [1] ist.

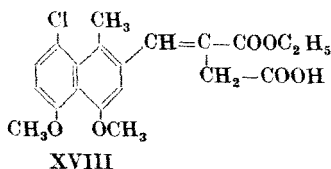
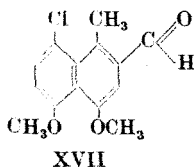


XVIa:  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=CH_3$

XVIb:  $R_1=R_2=R_3=CH_3$

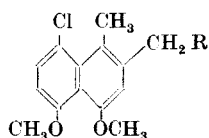
XVIc:  $R_1=H$ ,  $R_2=R_3=CH_3$

Nachdem so erreicht worden war, größere Mengen von Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther (XVIa) herzustellen, versuchte ich zunächst, das Tetrahydro-anthracenon-Derivat IV über das *Stobbe*-Kondensationsprodukt XVIII aus Chlor-terrannaphthaldehyd-dimethyläther (XVII) und Bernsteinsäureester aufzubauen. Dazu wurde das Kaliumsalz von XVIa mit Dimethylsulfat in Aceton zum Dimethyläther XVIc methyliert, dessen Säurechlorid sich mit Lithiumaluminium-tritertiärbutoxy-hydrid [7] in guter Ausbeute zum Aldehyd XVII (Schmp. 176–177°) reduzieren ließ. Alle Versuche, XVII mit Bernsteinsäureester zu kondensieren, blieben jedoch erfolglos. Während unter den normalerweise bei der *Stobbe*-Kondensation angewandten Reaktionsbedingungen keine Reaktion eintrat, ließen sich bei Anwendung energischerer Reaktionsbedingungen nur uneinheitliche, harzige Produkte isolieren, ein Verhalten, das wahrscheinlich auf die sterische Behinderung der Aldehydgruppe in XVII durch die o-ständige Methylgruppe, deren Einfluß durch das Chlor in 5-Stellung noch erhöht wird, zurückzuführen ist [8]. Die Beobachtung, daß der Chlor-terrannaphthoesäure-dimethyläther-methylester (XVIb) ungewöhnlich schwer verseifbar ist, deutet ebenfalls auf einen solchen Effekt der Substituenten in 4- und 5-Stellung hin.



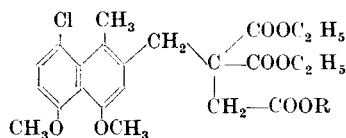
Der Dimethyläther des Tetrahydro-anthracenon-Derivates IV ließ sich schließlich darstellen, indem XVIb mit Lithiumalanat zum Chlor-terrannaphthol-dimethyläther (XIXa, Schmp. 120°) reduziert, dieser in das Bromid übergeführt und mit dem Natriumsalz des Carbäthoxy-bernsteinsäureesters kon-

densiert wurde. Durch partielle Verseifung des Kondensationsproduktes XXIIa (Schmp.  $84^{\circ}$ ) und anschließende Cyclisierung wurde das in gelben Nadeln kristallisierende 3,3'-Dicarbäthoxy-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen-1-on (XXIIa) erhalten, das sich zu der zwischen  $165$  und  $170^{\circ}$  unter Kohlendioxydentwicklung schmelzenden Dicarbonsäure XXIIb verseifen ließ. Durch Erhitzen in Phthalsäurediäthylester auf  $170^{\circ}$  wurde XXIIb in annähernd quantitativer Ausbeute zur Monocarbonsäure XXIIc (Schmp.  $226-227^{\circ}$ ) decarboxyliert. Umsatz von XXIIc mit Phosphorpentachlorid führte zum Säurechlorid XXIIId, das mit Diazomethan das gut kristallisierende



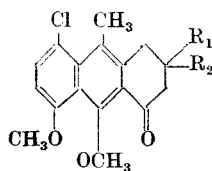
XIXa:  $R=OH$

XIXb:  $R=Br$



XXIa:  $R=C_2H_5$

XXIb:  $R=H$



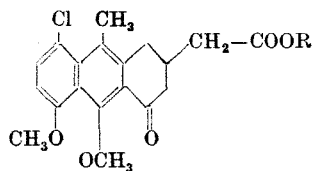
XXIIa:  $R_1=R_2=COOC_2H_5$

XXIIb:  $R_1=R_2=COOH$

XXIIc:  $R_1=H, R_2=COOH$

XXIIId:  $R_1=H, R_2=COCl$

XXIIe:  $R_1=H, R_2=COCHN_2$



XXIIIa:  $R=CH_2C_6H_5$

XXIIIb:  $R=H$

Diazoketon XXIIe (Schmp.  $155-157^{\circ}$  unter Stickstoffentwicklung und Zersetzung) lieferte. Beim Erwärmen einer Lösung von XXIIe in Benzylalkohol entstand bei  $170-180^{\circ}$  der Benzylester XXIIIa, der sich durch vorsichtige Hydrierung mit Raney-Nickel unter Normaldruck bei Zimmertemperatur in das 3-Carboxymethylen-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen-1-on (XXIIIb) (Schmp.  $189-190^{\circ}$ ) überführen ließ. Das UV-Absorptionsspektrum von XXIIIb ( $\lambda_{max}$  225, 269, 305, 318, 332, 418  $m\mu$ ) weist einen ähnlichen Verlauf wie das des Anhydro-aureomycins (IIc) [2a] auf, da in IIc durch die tertiäre Hydroxygruppe an C12a die Wechselwirkung zwischen dem bei  $260-280 m\mu$  absorbierenden chromophoren System des Ringes A und dem der Ringe B, C und D blockiert ist. Die hypsochrome Verschiebung des längstwelligsten Absorptionsmaximums von XXIIIb gegenüber dem entsprechenden von IIc ist durch die methylierten Hydroxygruppen in XXIIIb bedingt.



### Zusammenfassung

Die Synthese des 3-Carboxymethylen-5-chlor-8.9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen-1-ons (XXIIIb), das zum Aufbau von Anhydrotetracyclinen dienen soll, wird beschrieben. Zu seiner Darstellung mußte zunächst eine Synthese für den Chlor-terranaphthoesäure-monomethyläther (XVIa) ausgearbeitet werden, durch die XVIa auch in größeren Mengen zugänglich wurde. Über das Kondensationsprodukt aus dem Bromid des Chlor-terranaphthol-dimethyläthers (XIXb) und Carbäthoxy-bernsteinsäureester ließ sich die Tetrahydro-anthracenon-carbonsäure XXIIc darstellen, aus der über eine *Arndt-Eistert*-Reaktion XXIIIb erhalten wurde, das in gelben Prismen kristallisiert und ein dem Anhydro-aureomycin sehr ähnliches UV-Absorptionsspektrum hat.

### Literatur

- [1] *F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternak, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings und R. B. Woodward, J. Am. chem. Soc.* **75**, 5455 (1953).
- [2a] *C. R. Stephens, L. H. Conover, R. Pasternak, F. A. Hochstein, W. T. Moreland, P. P. Regna, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings und R. B. Woodward, J. Am. chem. Soc.* **76**, 3568 (1954).
- [2b] *C. W. Waller, B. L. Hutschings, R. W. Broschard, W. J. Stein, C. F. Wolf und J. H. Williams, J. Am. chem. Soc.* **74**, 4981 (1952).
- [3] Zusammenfassende Darstellung: *L. H. Conover, Special Publications of the Chemical Society (London)* **5**, 48 (1956).
- [4] *W. S. Johnson und A. Goldman, J. Am. chem. Soc.* **66**, 1030 (1944).
- [5] *H. Brockmann und H. Muxfeldt, Chem. Ber.* **89**, 1393 (1956).
- [6] *F. Weygand und E. Csendes, Chem. Ber.* **85**, 47 (1952).
- [7] *H. C. Brown und R. F. McFarlin, J. Am. chem. Soc.* **78**, 252 (1956).
- [8] vgl. *W. S. Johnson und G. H. Daub, Organic Reactions* VI, 10.